



jc525 U.S. PRO  
09/492392  
01/27/00



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

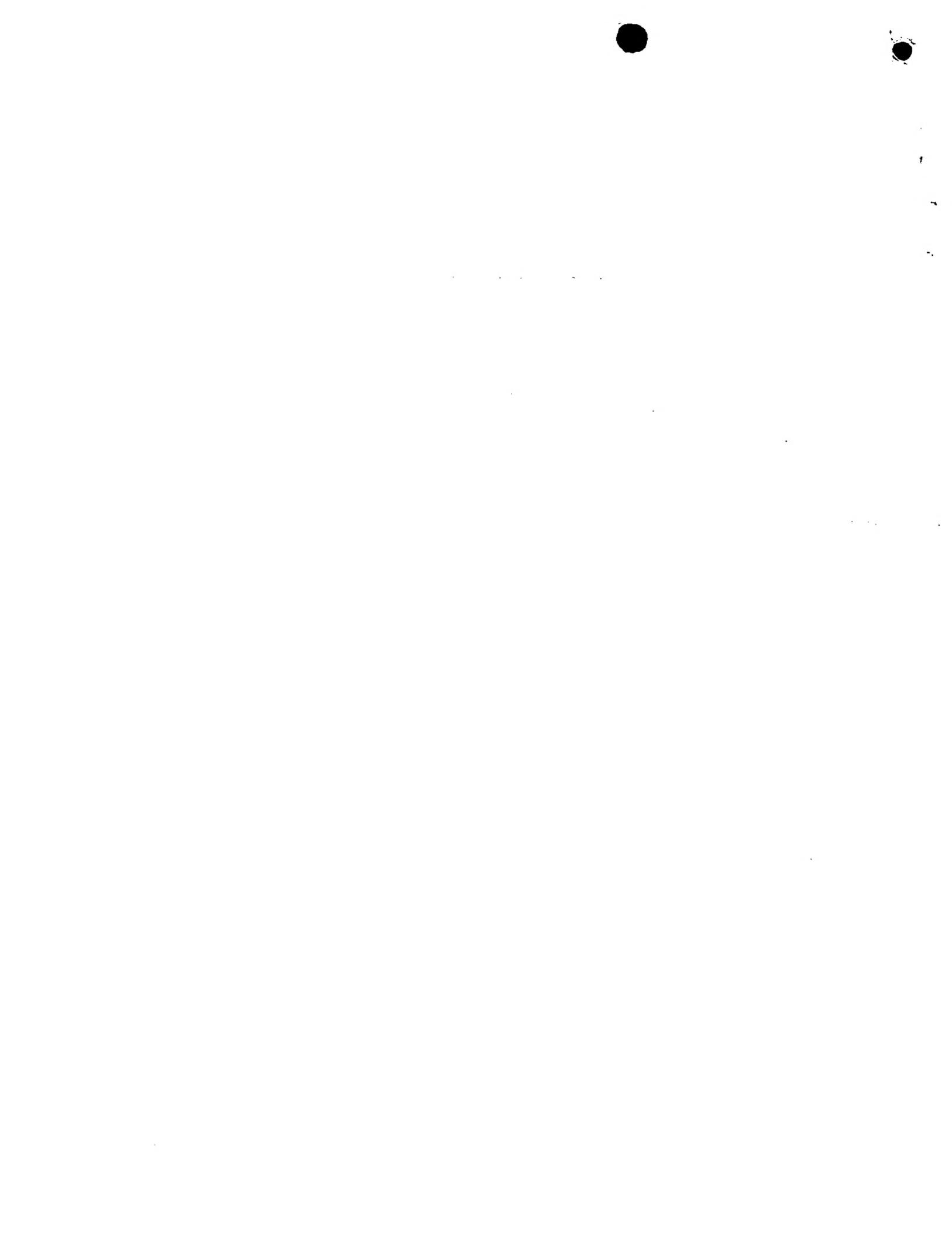
Fait à Paris, le 12 MAI 1998

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département

Martine PLANCHE

**SIEGE**  
**INSTITUT**  
**NATIONAL DE**  
**LA PROPRIETE**  
**INDUSTRIELLE**

26 bis, rue de Saint Petersbourg  
 75800 PARIS Cedex 08  
 Téléphone : 01 53 04 53 04  
 Télécopie : 01 42 93 59 30



26 bis, rue de Saint Pétersbourg .  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Confirmation d'un dépôt par télécopie

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

**28 JUIL 1997**

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

**97 09557**

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

**75**

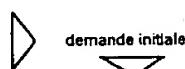
DATE DE DÉPÔT

**28.7.97**

**2 DEMANDE** Nature du titre de propriété industrielle

brevet d'invention

demande divisionnaire



certificat d'utilité

transformation d'une demande  
de brevet européen

brevet d'invention

Etablissement du rapport de recherche

diffère       immediat

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

**DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES  
CONTIENNENT**

**3 DEMANDEUR (S)** n° SIREN 3 0 4 4 6 3 2 8 4 code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

Forme juridique

**RHONE-POULENC RORER S.A.**

Nationalité (s) **Française**

Adresse (s) complète (s)

Pays

20 Avenue Raymond Aron  
92160 ANTONY

**FRANCE**

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

**4 INVENTEUR (S)** Les inventeurs sont les demandeurs

oui     non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

**5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES**

requise pour la 1ere fois     requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

**6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE**

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

**7 DIVISIONS** antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

**8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE**  
(nom et qualité du demandeur ou mandataire inscrits)  
**RONDÉ de Périgueux**

**LOBJOIS Françoise**

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION    SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

**BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT  
D'UTILITÉ****DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR**  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)**DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS**

26bis, rue de Saint-Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Tél. : (1) 42 94 52 52 - Télécopie : (1) 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

97 09557

ST 97023

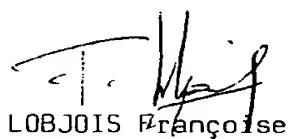
**TITRE DE L'INVENTION :** DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT**LE (S) SOUSSIGNÉ (S)**  
RHONE-POULENC RORER S.A.  
20 avenue Raymond Aron  
92160 ANTONY**DÉSIGNE (NT) EN TANT QU'INVENTEUR (S)** (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :COMMERCON Alain - 1 bis rue Charles Floquet, 94400 VITRY SUR SEINEBOUCHARD Hervé - 7 allée de la Prévôté, 94320 THIAISRIBEILL Yves - 7 place des Alouettes, 91360 VILLEMOISSON SUR ORGEBACQUE Eric - 19 rue Colas, 91390 MORSANG SUR ORGERONAN Baptiste - 15 allée des Noisetiers, 92140 CLAMARTBARRIERE Jean-Claude - 24 rue Max Ernst, 91400 BURES SUR YVETTEPUCHAULT Gérard - 7 rue des Marguilliers, 77139 MARCILLYTERRIER Corinne - 98 bis avenue du Colonel Fabien, 93190 LIVRY GARGAN**NOTA :** A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Antony, le 18 août 1997

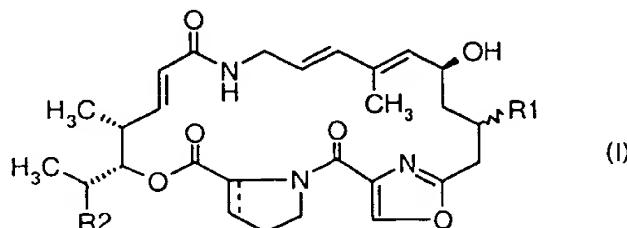
RHONE-POULENC RORER S.A.

Fondé de Pouvoir

  
LOBJOIS Françoise

**DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne des dérivés du groupe A des streptogramines de formule générale :



5

dans laquelle

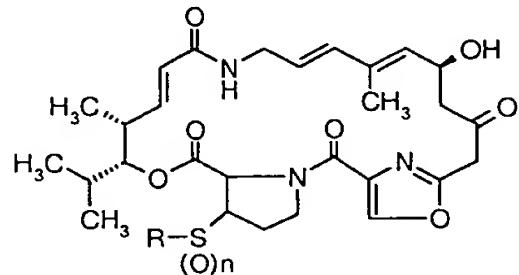
- R<sub>1</sub> est un radical -NR'R'' pour lequel R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R'' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou -OR''', R''' étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chainons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre.
- R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et
- la liaison — représente une liaison simple ou une liaison double,

ainsi que leurs sels, qui présentent une activité antibactérienne particulièrement intéressante et un bon degré de stabilité métabolique.

Parmi les streptogramines connues, la pristinamycine (RP 7293), antibiotique d'origine naturelle produit par *Streptomyces pristinaespiralis* a été isolée pour la première fois en 1955. La pristinamycine commercialisée sous le nom de Pyostacine® est constituée principalement de pristinamycine IIA associée à la pristinamycine IA.

Un autre antibiotique de la classe des streptogramines : la virginiamycine, a été préparé à partir de *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955)]. La virginiamycine (Staphylomycine®) est constituée principalement de facteur M<sub>1</sub> associé au facteur S.

Des dérivés hémisynthétiques de streptogramines de structure :

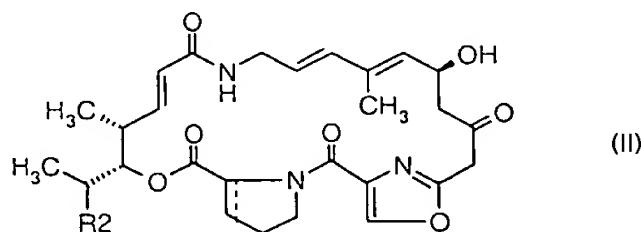


pour lesquels n est 0 à 2 ont été décrits dans les brevets EP 135410 et EP 191662 .  
Associés à une composante hemisynthétique du groupe B des streptogramines, ils  
5 manifestent une synergie d'action et sont utilisables par voie injectable.

Dans la formule générale (I), sauf mention spéciale, les radicaux alcoyle sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 6 atomes de carbone ; les radicaux cycloalcoyle contiennent 10 3 à 4 atomes de carbone ; la chaîne ~~~ en position 16 signifie : lorsque R'' est autre que -OR''' ou -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, l'épimère R ou les mélanges des épimères R et S dans lesquels l'épimère R est majoritaire, et lorsque R'' est -OR''' ou -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, les épimères R et S et leurs mélanges.

Lorsque R'' est un radical -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> pour lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé, ce dernier peut être notamment azétidine, azolidine ou imidazolyde.

15 Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être préparés à partir des composantes de la pristinamycine naturelle de formule générale :



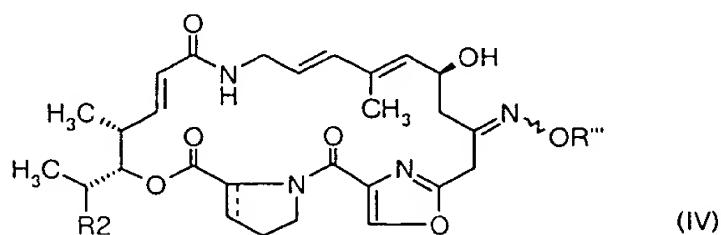
dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme ci-dessus, par action d'une amine de formule générale :

5 dans laquelle R'' est défini comme ci-dessus, suivie de l'action d'un agent réducteur de l'énamine (ou de l'oxime) intermédiaire obtenue, puis, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R' est un radical méthyle, suivie d'une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou d'un dérivé générant le formaldéhyde *in situ* et de la réduction de l'énamine intermédiaire.

10 L'action de l'amine s'effectue généralement dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane, chloroforme par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), la pyridine, à une température comprise entre 0 et 30°C, et éventuellement en présence 15 d'un agent de deshydratation comme par exemple le sulfate de magnésium, le sulfate de sodium ou des tamis moléculaires. De préférence on opère sous atmosphère inerte (argon par exemple). Il est également possible de faire réagir le sel de l'amine.

15 De préférence, pour préparer des dérivés pour lesquels la liaison --- représente une liaison double, on opère dans un solvant organique comme un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'un acide, tel qu'un acide organique (acide acétique par exemple); dans ce cas l'addition d'un agent de deshydratation n'est pas nécessaire.

20 Lorsque l'on prépare un dérivé de la streptogramine de formule générale (I) pour lequel R'' est un radical -OR''', il est possible d'isoler l'oxime intermédiaire de formule générale :



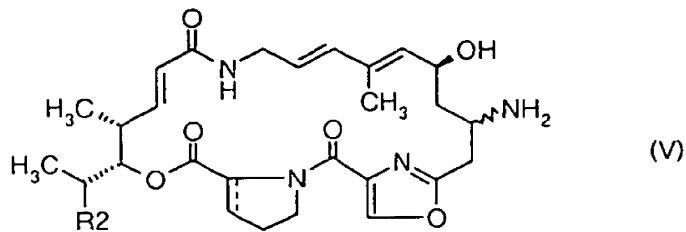
20

dans laquelle R<sub>2</sub> et R''' sont définis comme ci-dessus, puis de réduire ce produit en un dérivé de formule générale (I) pour lequel R' est un atome d'hydrogène, et éventuellement le mettre en oeuvre dans l'opération subséquente d'amination-réductrice.

25 La réduction s'effectue par action d'un agent réducteur, par exemple un borohydrure alcalin (cyanoborohydrure ou triacétoxyborohydrure de sodium par exemple) en présence d'un acide organique (acide acétique par exemple) dans un solvant organique tel que cité ci-dessus pour la réaction d'amination.

Le cas échéant, l'opération subséquente d'amination réductrice, destinée à obtenir l'amine disubstituée, s'effectue dans des conditions analogues.

Selon l'invention les dérivés de la streptogramine de formule générale (I) peuvent également être préparés par action de la cétone correspondante au radical R'' désiré 5 sur le dérivé aminé de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment, suivie lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R' est un radical méthyle, d'une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou d'un dérivé 10 générant le formaldéhyde *in situ* et de la réduction de l'énamine intermédiaire.

La réaction s'effectue dans des conditions similaires à celles décrites ci-dessus.

L'amine de formule générale (V) peut être préparée comme décrit précédemment, à partir d'un dérivé de streptogramine de formule générale (II).

Les dérivés de pristinamycine de formule générale (II) correspondent respectivement à 15 la pristinamycine IIA (PIIA), à la pristinamycine IIB (PIIB), à la pristinamycine IIC (PIIC), à la pristinamycine IID (PIID), à la pristinamycine IIF (PIIF) et à la pristinamycine IIG (PIIG) qui sont des composantes connues de la pristinamycine naturelle. Les composantes PIIF et PIIG ont été décrites dans la demande de brevet européen EP 614910.

20 La pristinamycine IIC (PIIC), et la pristinamycine IID (PIID) peuvent être obtenues comme décrit par J.C. Barrière et coll., Expert. Opin. Invest. Drugs, 3(2), 115-31 (1994).

La préparation et la séparation des composantes des streptogramines naturelles du groupe A [streptogramines de formule générale (II)] est effectuée par fermentation et 25 isolement des constituants à partir du mout de fermentation selon ou par analogie avec

la méthode décrite par J. Preud'homme et coll., Bull. Soc. Chim. Fr., vol. 2, 585 (1968).

Alternativement la préparation des composantes naturelles du groupe A peut être effectuée par fermentation spécifique, comme décrit dans la demande de brevet 5 FR 2 689 518.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les dérivés de formule générale (I) peuvent être notamment obtenus sous la forme épimère 16R. La séparation de la forme épimère 16R et de la forme épimère 16S peut 10 s'effectuer par chromatographie flash, par chromatographie liquide haute performance (CLHP) ou par chromatographie par partage centrifuge (CPC), à partir du mélange des épimères 16R et 16S.

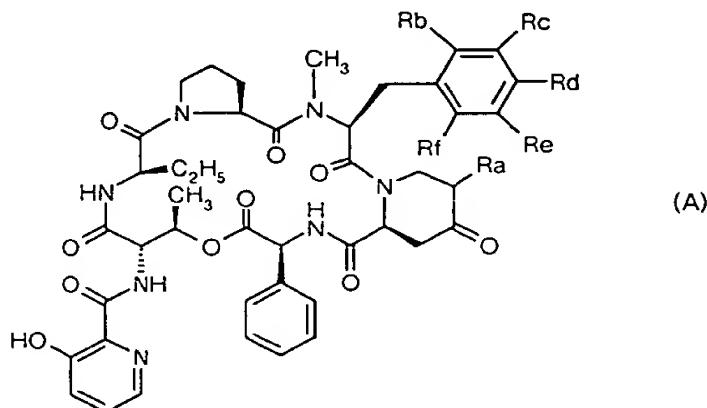
Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être transformés à l'état 15 de sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, 20 éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

Les dérivés de streptogramine selon la présente invention présentent des propriétés antibactériennes et des propriétés synergisantes de l'activité antibactérienne des dérivés de streptogramine du groupe B. Ils sont particulièrement intéressants du fait de leur activité seuls ou associés ainsi que du fait de leur stabilité métabolique améliorée par 25 comparaison aux dérivés du groupe A antérieurement connus.

Lorsqu'ils sont associés avec une composante ou un dérivé du groupe B des streptogramines, ces derniers peuvent être choisis selon que l'on désire obtenir une forme administrable par voie orale ou parentérale, parmi les composantes naturelles : 30 pristinamycine IA, pristinamycine IB, pristinamycine IC, pristinamycine ID, pristinamycine IE, pristinamycine IF, pristinamycine IG, virginiamycine S1, S3 ou S4,

vernamycine B ou C, étamycine ou parmi des dérivés d'hémisynthèse tels que décrits dans les brevets ou demandes de brevet US 4618599, US 4798827, US 5326782, EP 772630 ou EP 770132, notamment des dérivés de streptogramines de formule générale :



5

dans laquelle,

1. Rb, Rc, Re et Rf sont des atomes d'hydrogène, Rd est un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino, et Ra est un radical de structure  $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$  pour lequel R'a est pyrrolidinyl-3thio, pipéridyl-3(ou -4)thio pouvant être substitués par alcoyle, alcoylthio substitué par 1 ou 2 hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino (lui-même éventuellement substitué par mercapto ou dialcoylamino), ou substitué par 1 ou 2 cycles pipérazine éventuellement substitué, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2,-3 ou -4, ou pyrrolidinyle-2 ou -3 (pouvant être substitués par alcoyle), ou bien Ra est un radical de structure  $=\text{CHR}'\text{a}$  pour lequel R'a est pyrrolidinyl-3amino, pipéridyl-3(ou -4)amino, pyrrolidinyl-3oxy, pipéridyl-3(ou -4)oxy, pyrrolidinyl-3thio, pipéridyl-3(ou -4)thio pouvant être substitués par alcoyle, ou R'a est alcoylamino, alcoyloxy ou alcoylthio substitués par 1 ou 2 hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino (lui-même éventuellement substitué par dialcoylamino), ou par trialcoylammonio, imidazolyl-4 ou -5, ou par 1 ou 2 cycles pipérazine éventuellement substitué, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2,-3 ou -4, ou pyrrolidinyle-2 ou -3 (pouvant être substitués par alcoyle), ou  
Ra est un radical quinuclidinyl-3(ou -4)thiométhyle ou bien
2. Ra est un atome d'hydrogène et

a) soit Rb, Re et Rf sont des atomes d'hydrogène, Rd est un radical -NHCH<sub>3</sub> ou -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et Rc est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle contenant 3 à 5 atomes de carbone [si Rd est -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],

5 b) soit Rb, Rd, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rc est un halogène, ou un radical aminomonoalkyle, aminodialkyle, alcoyloxy, trifluorométhyloxy, thioalcoyle, alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> ou trihalogénométhyle

c) soit Rb, Rc, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rd est un halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyléthylamino, alcoyloxy ou trifluorométhyloxy, thioalcoyle, alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, aryle ou trihalogénométhyle

10 d) soit Rb, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rc est halogène ou un radical aminomonoalkyle ou aminodialkyle, alcoyloxy ou trifluorométhyloxy, thioalcoyle, alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, et Rd est halogène ou un radical amino, aminomonoalkyle ou aminodialkyle, alcoyloxy ou trifluorométhyloxy, thioalcoyle, alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou trihalogénométhyle,

15 e) soit Rc, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un radical méthyle.

Il est entendu que les associations des dérivés selon l'invention et des streptogramines du groupe B entrent également dans le cadre de la présente invention.

In vivo, sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP 8203 à des doses comprises entre 25 et 150 mg/kg par voie orale et/ou par voie sous cutanée (DC<sub>50</sub>), ils synergisent l'activité antimicrobienne de la pristinamycine I<sub>B</sub>, de la prostinamycine I<sub>A</sub> ou de la quinupristine (association 30/70).

Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à des doses de 300 mg/kg ou supérieures à 300 mg/kg par voie sous-cutanée.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Dans les exemples qui suivent, la nomenclature 16-desoxopristinamycine II<sub>A</sub> (ou II<sub>B</sub>) signifie le remplacement de la fonction cétone en position 16 par 2 atomes d'hydrogène.

Exemple 1(16R)-16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

A 1,06 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 15 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à environ 20°C, sous atmosphère d'argon, 3 g de sulfate de magnésium et 0,328 cm<sup>3</sup> de benzylamine. Après 24 heures d'agitation, on ajoute 0,151 g de cyanoborohydrure de sodium et 0,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité 1 heure puis filtré sur Célite. La Célite est lavée par 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu qui est dilué dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 5% en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est reprise par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 1,3 g d'un résidu qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acetonitrile (84-8-8 en volumes)]. On obtient ainsi 0,424 g d'un mélange des isomères (16R)/(16S)=65/35 de 16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'une poudre jaune et 0,144 g du mélange des isomères (16R)/(16S)>95/5 de 16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> sous forme d'une poudre jaune. Chacun de ces mélanges est purifié par CLHP [colonne C18 (15-20 µm), ( $\lambda$ =254 nm), éluant : acetonitrile-eau (80-20 en volumes)], pour donner, au total, 0,250 g de (16R)-16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> sous forme d'une poudre jaune pâle fondant vers 130°C (déc.).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,43 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15) ; 1,68 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; de 1,70 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 2,12 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; de 2,65 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,78 et 3,18 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 17) ; 3,25 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,47 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,80 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; 3,81 et 4,02 (2 d, J = 14 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub>N) ; 3,96 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,38 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 4,66 (mt, 1H : CH en 14) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ; 5,36 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,64 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,78 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,00 (mt, 1H : CONH) ; 6,14 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ;

6,50 (dd,  $J = 16$  et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; de 7,25 à 7,40 (mt, 5H : H aromatiques du benzyle) ; 8,09 (s, 1H : CH en 20).

### Exemple 2

#### (16R)-16-Cyclopropylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

5 A 3 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à environ 20°C, sous atmosphère d'argon, 9 g de sulfate de magnésium et 0,6 cm<sup>3</sup> de cyclopropylamine. Après 17 heures 30 minutes d'agitation, on ajoute 0,43 g de cyanoborohydrure de sodium puis après 30 minutes 0,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité 2 heures puis filtré sur Célite. La Célite est lavée au méthanol puis le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 4,64 g d'une meringue jaune qui est dissoute dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 5 cm<sup>3</sup> de méthanol puis lavée par 3 fois 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,2 g d'une meringue jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acetonitrile (84-8-8 en volumes)]. On isole 0,61g d'une poudre jaune qui est agitée dans 15 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, filtrée puis séchée sous pression réduite (2,7 kPa), à 30°C, pour donner 0,508 g de (16R)-16-Cyclopropylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> sous forme d'une poudre crème fondant vers 135°C (déc.).

10 20 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,35 à 0,60 (mt, 4H : CH<sub>2</sub> du cyclopropyle) ; 0,97 et 1,00 (2 d,  $J = 6,5$  Hz, 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,08 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,33 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15) ; de 1,70 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,77 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,13 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; 2,29 (mt, 1H : CH du cyclopropyle) ; 2,74 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,82 et 3,25 (2 dd, respectivement  $J = 16$  et 8 Hz et  $J = 16$  et 4 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 17) ; 3,33 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,51 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,83 et 3,99 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>3</sub> en 24) ; 4,35 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 4,65 (mt, 1H : CH en 14) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ; 5,39 (d,  $J = 9$  Hz, 1H : CH en 13) ; 5,65 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,79 (dd,  $J = 17$  et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 5,97 (mt, 1H : CONH) ; 6,17 (d,  $J = 16$  Hz, 1H : CH en 11) ; 6,53 (dd,  $J = 17$  et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,12 (s, 1H : CH en 20).

15 25 30

### Exemple 3

**(16R)-16-Allylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>**

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 70 cm<sup>3</sup> de méthanol, 15 g de sulfate de magnésium et de 1,45 cm<sup>3</sup> d'allylamine et après ajout à 24 heures de 0,714 g de cyanoborohydre de sodium et de 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on obtient après 1 heure d'agitation supplémentaire et après traitement, un solide qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)], pour donner 0,975 g de (16R)-16-Allylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'une poudre jaune pâle fondant vers 122-124°C.

10 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,96 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,38 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15) ; de 1,65 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,77 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,12 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,74 et 3,13 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 17) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH<sub>2</sub>N) ; de 3,45 à 3,55 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 et 1H du CH<sub>2</sub>N) ; 3,83 et 3,98 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,38 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 4,70 (mt, 1H : CH en 14) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ; 5,15 et 5,24 (2 dd, respectivement J = 10 et 1,5 Hz et J = 18 et 1,5 Hz, 1H chacun : =CH<sub>2</sub> de l'allyle) ; 15 5,40 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,66 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, J = 17 et 2,5 Hz, 1H : CH en 6) ; de 5,85 à 6,00 (mt, 2H : CH= de l'allyle et CONH) ; 6,16 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,52 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,10 (s, 1H : CH en 20).

**Exemple 4**

25 (16R)-16-Propyne-2-ylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 70 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 10 g de sulfate de magnésium et de 1,3 cm<sup>3</sup> de propargylamine et après ajout à 22 heures de 0,714 g de cyanoborohydre de sodium et de 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on obtient après 3 heures 30 mn d'agitation supplémentaire et après traitement, 5,5 g d'un solide qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (96-4 en volumes)], pour 0,266 g de (16R)-16-Propyne-2-ylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'une poudre ocre fondant vers 124°C (déc.).

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d,  $J = 6,5$  Hz, 3H chacun :  $\text{CH}_3$  en 30 et  $\text{CH}_3$  en 31) ; 1,07 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 32) ; 1,53 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 15) ; de 1,60 à 2,00 (mt, 5H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 15 -  $\text{CH}_2$  en 25 - 1H du  $\text{CH}_2$  en 26 et CH en 29) ; 1,79 (s, 3H :  $\text{CH}_3$  en 33) ; 2,13 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 26) ; 2,26 (t,  $J = 2$  Hz, 1H : CH propynyle) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,76 et 3,16 (2 dd, respectivement  $J = 16$  et 8 Hz et  $J = 16$  et 4 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 17) ; 3,36 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,48 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9) ; 3,56 (AB limite, 2H :  $\text{NCH}_2$  propynyle) ; 3,84 et 3,99 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 24) ; 4,40 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,36 (d,  $J = 9$  Hz, 1H : CH en 13) ; 5,69 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd,  $J = 16$  et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,11 (mt, 1H : CONH) ; 6,17 (d,  $J = 16$  Hz, 1H : CH en 11) ; 6,52 (dd,  $J = 16$  et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,08 (s, 1H : CH en 20).

#### Exemple 5

##### (16R)-16-[(R)-sec-Butylamino]-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 70 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 10 g de sulfate de magnésium et de 1,92 cm<sup>3</sup> de (R)-sec-butylamine et après ajout à 20 heures d'agitation de 0,714 g de cyanoborohydrure de sodium et de 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on obtient après 2 heures 30 mn d'agitation supplémentaire et après traitement 5,6 g d'un solide qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (96-4 en volumes)], pour donner 0,680 g de (16R)-16-[(R)-sec-Butylamino]-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'une poudre jaune fondant vers 156°C (déc.).

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 0,90 à 1,15 (mt, 15H :  $\text{CH}_3$  en 30 -  $\text{CH}_3$  en 31 -  $\text{CH}_3$  en 32 et 2  $\text{CH}_3$  de (N-2-Butyle)) ; 1,28 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  de (N-1-Méthylpropyle)) ; 1,50 à 2,20 (mt, 7H :  $\text{CH}_2$  en 15 -  $\text{CH}_2$  en 25 -  $\text{CH}_2$  en 26 et CH-en 29) ; 1,79 (s, 3H :  $\text{CH}_3$  en 33) ; 2,74 (mt, 1H : CH en 4) ; de 3,00 à 3,10 (mt, 2H : CH de (N-1-Méthylpropyle) et 1H du  $\text{CH}_2$  en 17) ; 3,25 (dd,  $J = 16$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 17) ; de 3,50 à 3,60 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9 et CH en 16) ; 3,80 et 3,95 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 24) ; 4,28 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9) ; de 4,70 à 4,85 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,41 (d,  $J = 9$  Hz, 1H : CH en 13) ; 5,68 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (d,  $J = 16$  Hz, 1H : CH en 6) ; de 6,10 à 6,25 (mf étalé, 1H : CONH) ; 6,18 (d,  $J = 16$  Hz, 1H : CH en 11) ; 6,55 (dd,  $J = 17$  et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,11 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 6(16R)-16-[(S)-sec-Butylamino]-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 5 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 70 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 10 g de sulfate de magnésium et de 1,92 cm<sup>3</sup> de (S)-sec-butylamine et en ajoutant après 20 heures d'agitation 0,714 g de cyanoborohydrure de sodium et 5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité 2 heures 30 mn et conduit, après traitement, à un solide qui est purifié par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (96-4 en volumes)]. Le solide obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile chaud, pour donner 0,590 g de (16R)-16-[(S)-sec-Butylamino]-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> sous forme d'une poudre jaune fondant vers 150°C (déc.).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,15 (mt, 15H : CH<sub>3</sub> en 30 - CH<sub>3</sub> en 31 - CH<sub>3</sub> en 32 et 2 CH<sub>3</sub> de (N-1-Méthylpropyle)) ; 1,44 (quintuplet, J = 7 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> de (N-1-Méthylpropyle)) ; 1,60 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,76 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,04 (d large, J = 14 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15) ; 2,11 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; de 2,65 à 2,85 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,70 et 3,12 (2 dd, respectivement J = 16 et 11 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 17) ; 2,80 (mt, 1H : CH de (N-1-Méthylpropyle)) ; 3,35 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,50 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,81 et 3,98 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,33 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,43 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,62 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,78 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 5,86 (mt, 1H : CONH) ; 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,53 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,12 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 725 16-Amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

[mélange des isomères (16R)/(16S)=75/25] :

A 100 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 1400 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à environ 20°C sous atmosphère d'argon, 200 g de sulfate de magnésium, 74 g d'acétate d'ammonium et 28 g de cyanoborohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur Célite, puis la Célite rinçée au méthanol. Le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner une huile marron qui est

partagée en deux fractions égales qui sont chacune diluées dans 1000 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis traitées par une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium. Les phases organiques sont décantées et les phases aqueuses extraites par 1000 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par une 5 solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 97,5 g d'une poudre jaune foncé. Celle-ci est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (70-30 en volumes)], pour donner 21,7 g de 16-Amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> (mélange des isomères (16R)/(16S)=75/25), sous forme 10 d'une poudre jaune beige.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H [ isomère Syn (16R) 75% isomère Anti (16S) 25%] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,94 et 0,98 (2d, J = 6,5 Hz : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31 de l'isomère Syn) ; de 0,90 à 1,15 (mt : CH<sub>3</sub> en 30 - CH<sub>3</sub> en 31 et CH<sub>3</sub> en 32 de l'isomère Anti) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz : CH<sub>3</sub> en 32 de l'isomère Syn) ; 1,46 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère Syn) ; de 1,65 à 2,00 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère Syn - 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère Anti - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,73 et 1,78 (2 s : respectivement CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Anti et CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Syn) ; de 2,00 à 2,30 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère Anti et 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; de 2,65 à 2,80 (mt : CH en 4 et 1H du CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Syn) ; de 2,80 à 2,90 (mt : CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Anti) ; 2,95 (dd, J = 16 et 5 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Syn) ; de 3,30 à 3,45 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Anti et CH en 16 de l'isomère Syn) ; 3,48 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Syn) ; 3,63 (mt : CH en 16 de l'isomère Anti) ; 3,80 et 3,91 (2 mts : respectivement CH<sub>2</sub> en 24 de l'isomère Anti et CH<sub>2</sub> en 24 de l'isomère Syn) ; 4,37 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Syn) ; 4,45 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Anti) ; de 4,65 à 4,80 (mt : CH en 3 - CH en 27 et CH en 14 de l'isomère Syn) ; 4,85 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti) ; 5,40 (d, J = 9 Hz : CH en 13 de l'isomère Syn) ; 5,65 (mt : CH en 10) ; de 5,70 à 5,85 (mt : CH en 6 et CH en 13 de l'isomère Anti) ; de 6,00 à 6,15 (mt : CONH) ; 6,18 et 6,22 (2 d, J = 16 Hz, respectivement CH en 11 de l'isomère Syn et CH en 11 de l'isomère Anti) ; 6,45 25 et 6,52 (2 dd, J = 16 et 5 Hz : respectivement CH en 5 de l'isomère Anti et CH en 5 de l'isomère Syn) ; 8,09 et 8,10 (s : respectivement CH en 20 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

Par chromatographie liquide haute performance à partir de 16-Amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> (mélange des isomères (16R)/(16S)=75/25), on obtient la



(16R)-16-Amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> sous forme d'une poudre blanche fondant vers 130°C (déc.).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,95 et 0,99 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,45 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15) ; de 1,65 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,79 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,12 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,76 et 2,98 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 17) ; 3,42 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,48 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,93 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,40 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,42 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,67 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,79 (dd, J = 17 et 2,5 Hz, 1H : CH en 6) ; 5,93 (mt, 1H : CONH) ; 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,52 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,12 (s, 1H : CH en 20).

#### Exemple 8

15 16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

[mélange des isomères (16R)/ (16S) = 70/30] :

A 20 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 280 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à environ 20°C, sous atmosphère d'argon, 56 g de sulfate de magnésium et 9,46 cm<sup>3</sup> de méthylamine en solution dans l'éthanol (environ 8 M). Le mélange réactionnel est agité à environ 20°C durant 24 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré sur Célite, puis la Céelite lavée plusieurs fois par du méthanol. On ajoute alors au filtrat 2,86 g de cyanoborohydure de sodium et 9,46 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après agitation du mélange réactionnel durant 5 heures, la solution obtenue est concentrée à sec, sous pression réduite (2,7 kPa), à 30°C. Le résidu est dissout dans 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis lavée par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont décantées puis extraites par 3x100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 17,8 g d'une poudre orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (70-30 puis 60/40 en volumes)]. On isole ainsi 10,5 g de 16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> (mélange des isomères (16R)/(16S) = 70/30), sous forme d'une poudre jaune.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  [isomère Syn (16R) 70% , isomère Anti (16S) 30%] (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 9H :  $\text{CH}_3$  en 30 -  $\text{CH}_3$  en 31 et  $\text{CH}_3$  en 32) ; de 1,20 à 1,40 (mt : 1H du  $\text{CH}_2$  en 15 de l'isomère Syn) ; de 1,65 à 2,00 (mt : 1H du  $\text{CH}_2$  en 15 de l'isomère Syn - 1H du  $\text{CH}_2$  en 15 de l'isomère Anti -  $\text{CH}_2$  en 25 - 1H du  $\text{CH}_2$  en 26 et CH en 29) ; 1,73 et 1,77 (2 s : respectivement  $\text{CH}_3$  en 33 de l'isomère Anti et  $\text{CH}_3$  en 33 de l'isomère Syn) ; de 2,05 à 2,15 (mt : 1H du  $\text{CH}_2$  en 26) ; 2,18 (dt,  $J = 15$  et 3 Hz, 1H du  $\text{CH}_2$  en 15 de l'isomère Anti) ; de 2,20 à 2,60 (mf étalé : NH) ; 2,51 et 2,52 (2 s : respectivement  $\text{NCH}_3$  de l'isomère Anti et  $\text{NCH}_3$  de l'isomère Syn) ; 2,60 (dd,  $J = 16$  et 11 Hz : 1H du  $\text{CH}_2$  en 17 de l'isomère Anti) ; de 2,70 à 2,80 (mt : CH en 4) ; 2,75 (dd,  $J = 16$  et 8 Hz : 1H du  $\text{CH}_2$  en 17 de l'isomère Syn) ; de 3,05 à 3,20 (mt : 1H du  $\text{CH}_2$  en 17 et CH en 16 de l'isomère Syn) ; de 3,30 à 3,40 (mt : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9 de l'isomère Anti et CH en 16 de l'isomère Anti) ; 3,48 (mt : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9 de l'isomère Syn) ; 3,83 et 3,98 (2 mts, 2heures en totalité :  $\text{CH}_2$  en 24) ; 4,37 (mt : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9 de l'isomère Syn) ; 4,50 (mt : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9 de l'isomère Anti) ; de 4,65 à 4,80 (mt : CH en 3 - CH en 27 et CH en 14 de l'isomère Syn) ; 4,83 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti) ; 5,39 (d,  $J = 9$  Hz : CH en 13 de l'isomère Syn) ; 5,65 (mt, 1H : CH en 10) ; de 5,70 à 5,85 (mt : CH en 6 et CH en 13 de l'isomère Anti) ; 5,96 (mt, 1H : CONH) ; 6,16 et 6,23 (2 d,  $J = 16$  Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 11 de l'isomère Syn et CH en 11 de l'isomère Anti) ; 6,45 et 6,52 (2 dd,  $J = 16$  et 5 Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 5 de l'isomère Anti et CH en 5 de l'isomère Syn) ; 8,10 et 8,12 (s : respectivement CH en 20 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

Par chromatographie liquide haute performance à partir de 16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> (mélange des isomères (16R)/(16S) = 70/30), on obtient (16R)-16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> sous forme d'un solide jaune fondant vers 128°C (déc.).

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,96 et 1,00 (2 d,  $J = 6,5$  Hz, 3H chacun :  $\text{CH}_3$  en 30 et  $\text{CH}_3$  en 31) ; 1,08 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 32) ; 1,33 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 15) ; de 1,60 à 2,05 (mt, 5H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 15 -  $\text{CH}_2$  en 25 - 1H du  $\text{CH}_2$  en 26 et CH en 29) ; 1,75 (s, 3H :  $\text{CH}_3$  en 33) ; 2,11 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 26) ; 2,53 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,75 et 3,12 (2 dd, respectivement  $J = 16$  et 8 Hz et  $J = 16$  et 4 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 17) ; 3,10 à 3,20 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,48 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9) ; 3,82 et 3,98 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 24) ; 4,37 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 9) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,40 (d,  $J = 9$  Hz, 1H : CH en 13) ; 5,64 (mt, 1H : CH

en 10) ; 5,78 (dd, J = 17 et 2,5 Hz, 1H : CH en 6) ; 5,96 (mt, 1H : CONH) ; 6,16 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,52 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,10 (s, 1H : CH en 20).

#### Exemple 9

##### 5 Chlorhydrate de (16R)-16-Isopropylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

A 12 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 120 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à environ 20°C sous atmosphère d'argon, 72 g de sulfate de magnésium, 8,8 g d'acétate d'ammonium et 3,3 g de cyanoborohydrure de sodium. Après 20 heures d'agitation, on ajoute 33,5 cm<sup>3</sup> d'acétone et le mélange réactionnel est agité 7 heures à environ 10 20°C avant filtration sur Célite. La Célite est lavée plusieurs fois par du dichlorométhane et les filtrats rassemblés sont concentrés à sec, sous pression réduite (2,7 kPa), à 30°C. Le résidu est dissout dans 400 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et la solution ainsi obtenue est lavée par 3x200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique finale est concentrée à sec, sous pression réduite (2,7 kPa), à 30°C, pour donner 11,3 g d'une poudre orange qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant en gradient : n-butanol-acétate d'éthyle-éthanol-eau (10-60-15-15 puis 20-50-15-15 puis 30-40-15-15 en volumes)] pour donner 2,92 g de 15 16-Isopropylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> (mélange des isomères (16R)/(16S)=75/25), sous forme d'une poudre jaune. Les deux épimères sont séparés 20 par chromatographie de partage centrifuge [éluant : acétate d'éthyle-hexane-méthanoleau (2-1-1-1,8 en volumes)], pour donner 0,77 g de (16R)-16-Isopropylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'une poudre blanche. Celle-ci est dissoute dans un mélange de 10,8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N et de 27,7 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution ainsi obtenue est alors filtrée et le filtrat lyophilisé pour donner 0,72 g de chlorhydrate 25 de (16R)-16-Isopropylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'une poudre blanche fondant vers 135°C (déc.).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,44 et 1,54 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : 2 CH<sub>3</sub> de l'isopropyle) ; de 1,70 à 2,25 (mt, 7H : CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 30 - CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,85 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,74 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,34 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 17) ; 3,45 (mt, 1H : CH de l'isopropyle) ; 3,56 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,67 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,82 et 3,95 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,31 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ;

4,85 (mt, 1H : CH en 14) ; 5,41 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,75 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,83 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,22 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,46 (mt, 1H : CONH) ; 6,54 (dd, J = 16 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,10 (s : CH en 20).

#### Exemple 10

##### 5 (16R)-16-Diméthylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

A 20 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à environ 20°C, sous atmosphère d'argon, 50 g de sulfate de magnésium et 9,5 cm<sup>3</sup> de méthylamine. Après 22 heures d'agitation, on refroidit le mélange réactionnel à -5°C et on ajoute 16,1 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité 10 5 heures entre -5°C et 0°C puis on laisse remonter la température à environ 20°C en 12 heures. On ajoute alors 11,35 g de paraformaldéhyde, puis après 6 heures d'agitation, 16,1 g de triacétoxyborohydrure de sodium. On agite alors 1 heure avant addition de 2,27 g de paraformaldéhyde. Après 16 heures d'agitation, le mélange réactionnel est filtré sur Célite. La Célite est lavée par 300 cm<sup>3</sup> de méthanol, le filtrat 15 est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner un résidu qui est diluée dans 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 600 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse à 5% en bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée et la phase aqueuse est reprise par 2 fois 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les 20 phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 23 g d'une poudre marron qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acetonitrile (90-5-5 en volumes)]. On obtient ainsi 3,4 g de (16R)-16-Diméthylamino- 25 16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> sous forme d'une poudre beige-marron fondant vers 122°C (déc.).

25 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,95 et 0,98 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; de 1,60 à 2,00 (mt, 6H : CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,78 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,11 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; 2,36 (s, 6H : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,61 (dd, J = 16 et 10 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; 2,72 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,98 (dd, J = 16 et 30 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; 3,21 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,52 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,83 et 3,92 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,32 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 4,67 (mt, 1H : CH en 14) ; 4,74 (dd, J = 9 et 3 Hz, 1H : CH en 27) ; 4,79 (dd, J = 10 et 2 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,35 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,65 (mt, 1H : CH en 10)

; 5,78 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,07 (mt ,1H : CONH) ; 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,53 (dd, J = 16 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,06 (s : CH en 20).

### Exemple 11

#### (16R)-16-(Allyl)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

5 A 7 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à environ 20°C, sous atmosphère d'azote, 20 g de sulfate de magnésium et 2,3 cm<sup>3</sup> d'allylamine. Après 21 heures 45 minutes d'agitation, on ajoute 0,5 cm<sup>3</sup> d'allylamine puis après 4 heures 45 minutes, 1,67 g de cyanoborohydrure de sodium puis 7 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité 4 heures 30 minutes avant ajout de 100 mg 10 de cyanoborohydrure de sodium supplémentaires. Après 25 heures d'agitation supplémentaires, 2,39 g de paraformaldéhyde sont additionnés et l'agitation est poursuivie. La même quantité de paraformaldéhyde est ajoutée 3 fois à une demi-heure 15 d'intervalle et une heure après la dernière addition, on ajoute 450 mg de cyanoborohydrure de sodium, 3,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique puis à nouveau 2,39 g de paraformaldéhyde. Après 19 heures 30 minutes d'agitation, le mélange est filtré sur 20 Célite puis rinçé au méthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7kPa) à 30°C puis le résidu obtenu repris par 300 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 600 cm<sup>3</sup> d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%. La phase aqueuse est décantée puis extraite par 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, 25 filtrées puis concentrées à sec, sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner un solide qui est séché sous pression réduite (90 Pa), à 20°C, puis purifié par chromatographie flash [éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5 en volumes)]. On obtient 1,25 g de (16R)-16-(Allyl)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'un solide blanc cassé fondant vers 124°C (déc.).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,95 et 0,99 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; de 1,65 à 2,00 (mt, 6H : CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,78 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,12 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; 2,32 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 2,64 et 2,98 (2 dd, respectivement J = 16 et 10 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 17) ; 2,73 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,05 et 3,28 (2 dd, respectivement J = 14 et 7 Hz et J =14 et 6 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> de N(Allyle)) ; 3,35 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,52 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,84 et 3,93 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,34 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub>

en 9) ; 4,67 (mt, 1H : CH en 14) ; 4,75 (dd, J = 9 et 2,5 Hz, 1H : CH en 27) ; 4,80 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,19 et 5,23 (respectivement d, J = 10 Hz et dd, J = 18 et 1,5 Hz, 1H chacun : =CH<sub>2</sub> de l'allyle) ; 5,36 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,67 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, J = 17 et 2,5 Hz, 1H : CH en 6) ; de 5,80 à 5,95 (mt, 1H : CH= de l'allyle) ; 6,02 (mt, 1H : CONH) ; 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,53 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,07 (s, 1H : CH en 20).

### Exemple 12

#### 16-Propyne-2-ylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>

[mélange des isomères (16R)/(16S)=65/35]

10 A 0,5 g de pristinamycine II<sub>A</sub> en solution dans 70 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile anhydre, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 0,130 cm<sup>3</sup> de propargylamine puis 0,053 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le mélange est agité 18 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 0,13 cm<sup>3</sup> de propargylamine supplémentaire. Le mélange est agité 4 heures à une température de 20°C puis est concentré, sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 30°C, jusqu'à apparition d'un insoluble. On additionne ensuite à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'argon, 0,072 g de cyanoborohydrure de sodium puis 1,2 cm<sup>3</sup> d'acide acétique concentré. Le mélange est agité 1 heure 30 minutes, à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec, sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est ensuite repris par du dichlorométhane et la phase organique lavée deux fois avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont réunies et extraites par du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec, sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur plaque préparative (gel de silice 60F<sub>254</sub> Merck; épaisseur=2mm, 20x20 cm), en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (90-5-5 en volumes) pour donner 0,205 g de 16-Propyne-2-ylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub> (mélange des isomères (16R)/(16S)=65/35), sous forme d'une poudre beige.

20 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H [isomère Syn (16R) 65% et isomère Anti (16S) 35%] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31 ; de 1,05 à 1,20 (mt, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; de 1,50 à 2,10 (mt : CH<sub>2</sub> en 15 et CH en 29) ; 1,64 et 1,74 (2 s : respectivement CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Anti et CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Syn) ; 2,27 et

2,32 (2 t, J = 2,5 Hz : respectivement CH du 2-propynyl de l'isomère Syn et CH du 2-propynyl de l'isomère Anti) ; de 2,55 à 2,95 (mt : CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 17 - CH en 16 de l'isomère Syn et CH en 4) ; 3,00 (dd, J = 14 et 2,5 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Syn) ; 3,22 (dd, J = 14 et 2,5 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Anti) ; 3,36  
5 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Anti) ; de 3,45 à 3,60 (mt : NCH<sub>2</sub> du 2-propynyl et CH en 16 de l'isomère Anti) ; 3,82 (d large, J = 18 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Syn) ; de 4,10 à 4,60 (mt : CH<sub>2</sub> en 24 - 1H du CH<sub>2</sub> en 9 et CH en 14 de l'isomère Syn) ; de 4,75 à 4,85 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti et CH en 13 de l'isomère Syn) ; de 4,90  
10 à 5,00 (mt, 1H : CH en 3) ; de 5,45 à 5,60 (mt : CH en 10 de l'isomère Anti) ; 5,50 (d, J = 8 Hz : CH en 13 de l'isomère Anti) ; 5,64 (mt : CH en 10 de l'isomère Syn) ; de 5,80 à 6,10 (mt : CH en 6 - CH en 11 et CH en 26 de l'isomère Anti) ; 6,13 (t, J = 3 Hz : CH en 26 de l'isomère Syn) ; 6,53 (dd, J = 16 et 6 Hz : CH en 5 de l'isomère Anti) ; de 6,55 à 6,70 (mt : CONH de l'isomère Anti) ; 6,61 (dd, J = 16 et 7 Hz : CH en 5 de l'isomère Syn) ; 7,48 (mt : CONH de l'isomère Syn) ; 7,87 et 8,08 (2 s : respectivement CH en 20  
15 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

### Exemple 13

#### 16-Allylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>

[mélange des isomères (16R)/(16S) = 65/35]

A une suspension de 0,5 g de pristinamycine II<sub>A</sub> dans 15 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 0,143  
20 cm<sup>3</sup> d'allylamine, maintenue à une température voisine de 20°C, on ajoute 0,054 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après une heure à une température voisine de 20°C, on ajoute successivement 0,072 g de cyanoborohydrure de sodium puis 1 cm<sup>3</sup> d'acide acétique.  
Après une heure à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel  
25 7 cm<sup>3</sup> d'eau et 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée puis lavée avec deux fois 10 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée en bicarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont extraites avec 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous pression réduite (environ 2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi une  
meringue jaune vif que l'on purifie par chromatographie préparative sur couche mince  
30 : 6 plaques préparatives Merck, Kieselgel 60F254, 20x20 cm, épaisseur 2 mm, dépôt en solution dans le dichlorométhane, en éluant par un mélange dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (80-10-10 en volumes) pour donner 0,179 g de 16-Allylamino-

16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub> (mélange des isomères (16R):(16S) = 65/35), sous forme d'une meringue crème.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H [mélange des isomères (16R):(16S) = 65/35] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,95 à 1,05 (mt, 6H : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; de 1,10 à 1,20 (mt, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,64 et 1,71 (2 s, 3H en totalité : respectivement CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Anti et CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Syn) ; de 1,70 à 2,10 (mt, 3H : CH<sub>2</sub> en 15 et CH en 29) ; de 2,60 à 2,90 (mt : CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 17 - CH en 16 de l'isomère Syn et CH en 4) ; 3,06 (d large, J = 14 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Syn) ; 3,22 (d large, J = 15 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Anti) ; de 3,30 à 3,55 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Anti - NCH<sub>2</sub> de l'Allyle et CH en 16 de l'isomère Anti) ; 3,85 (d large, J = 18 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Syn) ; de 4,10 à 4,60 (mt : CH<sub>2</sub> en 24 - 1H du CH<sub>2</sub> en 9 et CH en 14 de l'isomère Syn) ; 4,80 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti) ; 4,87 (d large, J = 8 Hz : CH en 13 de l'isomère Syn) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 1H : CH en 3) ; de 5,15 à 5,30 (mt : =CH<sub>2</sub> de l'Allyle) ; de 5,45 à 5,60 (mt : CH en 10 de l'isomère Anti) ; 5,55 (d, J = 9 Hz : CH en 13 de l'isomère Anti) ; 5,63 (mt : CH en 10 de l'isomère Syn) ; de 5,85 à 6,10 (mt : CH en 6 - CH en 11 - CH en 26 de l'isomère Anti et =CH de l'Allyle) ; 6,14 (s large : CH en 26 de l'isomère Syn) ; de 6,45 à 6,60 (mt : CH en 5 de l'isomère Anti et CONH de l'isomère Anti) ; 6,62 (dd, J = 16 et 7 Hz : CH en 5 de l'isomère Syn) ; 7,39 (mt : CONH de l'isomère Syn) ; 7,88 et 8,07 (2 s : respectivement CH en 20 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

#### Exemple 14

##### (16R)-16-Diméthylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>

A 28,5 g de pristinamycine II<sub>A</sub> en solution dans 780 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile anhydre, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous atmosphère d'argon, 6,9 cm<sup>3</sup> de méthylamine (8 M dans l'éthanol) puis 1,43 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. On agite 48 heures à une température voisine de 20°C puis on additionne sous atmosphère d'argon, 3,8 g de cyanoborohydure de sodium et 12 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le mélange est agité 3 heures à une température voisine de 20°C avant un nouvel ajout de 11 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le milieu réactionnel est encore agité 7,5 heures à une température voisine de 20°C. On ajoute alors 6 g de paraformaldéhyde et on laisse le milieu sous agitation durant 17 heures, à une température voisine de 20°C. La suspension blanche obtenue est filtrée et le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7 kPa), à une température

voisine de 30°C. L'huile épaisse résiduelle est ensuite reprise par 800 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et par 300 cm<sup>3</sup> d'eau. Après agitation durant environ 15 minutes, le pH de la solution obtenue est amenée d'abord à 9 par addition de soude concentrée, puis à 11 par addition de 150 cm<sup>3</sup> de soude 1N. Le mélange obtenu est agité une heure environ,  
 5 avant un nouvel ajout de 50 cm<sup>3</sup> de soude 1N et agitation durant encore une heure environ. Le mélange résultant est décanté et la phase organique lavée par 2x100 cm<sup>3</sup> d'eau puis extraite trois fois par du HCl 1N (successivement 1000 cm<sup>3</sup>, 100 cm<sup>3</sup> et 50 cm<sup>3</sup>). Les phases aqueuses acides rassemblées sont extraites par 200 cm<sup>3</sup> d'éther, puis  
 10 alcalinisées à pH 10-11 par addition de 23 cm<sup>3</sup> de soude concentrée. La phase aqueuse obtenue est extraite par 2x300 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm<sup>3</sup> d'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées sur verre fritté puis concentrées à sec, sous pression réduite (2,7 kPa), à une température voisine de 30°C pour donner un solide blanc. Celui-ci est agité dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther puis filtré et séché à poids constant (90Pa, à environ 20°C), pour donner  
 15 20 g d'une poudre blanche. Celle-ci est purifiée par chromatographie flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (92-4-4 puis 84-8-8 en volumes) pour donner 5,2 g de (16R)-16-Diméthylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>, sous forme d'un solide blanc. 4,5 g de ce solide sont recristallisés dans un mélange acétonitrile-eau (18 cm<sup>3</sup>-9 cm<sup>3</sup>) pour donner, après essorage et séchage sous vide partiel (90Pa, à environ 20°C), 3,46 g d'une poudre blanche fondant vers 212°C.  
 20

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,63 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15) ; 1,73 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; de 1,95 à 2,10 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 et CH en 29) ; 2,36 (s, 6H : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; de 2,50 à 2,65 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17 et CH en 16) ; de 2,65 à 2,75 (mt, 2H : CH en 4 et 1H du CH<sub>2</sub> en 25) ; de 2,80 à 2,95 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 25) ; 2,97 (d, J = 11 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; 3,79 (d large, J = 18 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 4,21 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; de 4,30 à 4,50 (mt, 3H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 - 1H du CH<sub>2</sub> en 24 et CH en 14) ; 4,79 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 4,97 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,64 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,90 (d large, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,04 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,13 (t, J = 3 Hz, 1H : CH en 26) ; 6,62 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 7,51 (mt, 1H : CONH) ; 7,87 (s : CH en 20).

#### Exemple 15

(16R)-16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>

En opérant comme décrit dans les exemples 12 et 13, à partir de pristinamycine II<sub>A</sub>, on obtient la (16R)-16-Méthylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>, sous forme d'une meringue crème fondant vers 130 °C (déc.).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,72 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; de 1,80 à 2,10 (mt, 3H : CH<sub>2</sub> en 15 et CH en 29) ; 2,58 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; de 2,60 à 2,90 (mt, 4H : CH en 4 - 1H du CH<sub>2</sub> en 17 et CH<sub>2</sub> en 25) ; 3,12 (dd, J = 14 et 1,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; de 3,35 à 3,45 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,86 (d large, J = 18 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,18 à 4,40 (mt, 3H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 et CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,55 (mt, 1H : CH en 14) ; 4,89 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 4,93 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,62 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,90 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,01 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,14 (t, J = 3 Hz, 1H : CH en 26) ; 6,61 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 7,38 (mt, 1H : CONH) ; 7,90 (s, 1H : CH en 20).

#### Exemple 16

16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub> [mélange des isomères (16R)/(16S) = 50/50]

En opérant comme décrit dans les exemples 12 et 13, à partir de pristinamycine II<sub>A</sub>, on obtient la 16-Benzylamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub> [mélange des isomères (16R)/(16S) = 50/50], sous forme d'une poudre blanche.

20 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H [ isomère Syn (16R) 50% et isomère Anti (16S) 50%] (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,95 à 1,05 (mt, 6H : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; de 1,05 à 1,20 (mt, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,45 et 1,63 (2 s : respectivement CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Anti et CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Syn) ; de 1,50 à 2,15 (mt, les 3H correspondant à : CH<sub>2</sub> en 15 et CH en 29) ; de 2,60 à 2,95 (mt : CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Anti - CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Syn et CH en 4) ; 3,12 (mt : CH en 16 de l'isomère Syn) ; 3,29 (d large, J = 15 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Anti) ; 3,35 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Anti) ; 3,47 (mt : CH en 16 de l'isomère Anti) ; de 3,80 à 4,10 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Syn et NCH<sub>2</sub> du Benzyle) ; de 4,10 à 4,45 (mt : CH<sub>2</sub> en 24 - 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Syn et CH en 14 de l'isomère Syn) ; 4,54 (mt : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 de l'isomère Anti) ; de 4,75 à 4,85 (mt : CH en 14 de l'isomère Anti et CH en 13 de l'isomère Syn) ; de 4,90 à 5,00 (mt, 1H : CH en 3) ; 5,40 (d, J = 8 Hz : CH en 13 de l'isomère Anti) ; de 5,45 à 5,65 (mt, 1H : CH en 10) ; de 5,80 à 6,05 (mt, 2H : CH en 6 et CH en 11) ; 6,08 et 6,14 (2 t, J =

3 Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 26 de l'isomère Anti et CH en 26 de l'isomère Syn) ; de 6,45 à 6,55 (mt : CONH de l'isomère Anti) ; 6,54 (dd, J = 16 et 6 Hz : CH en 5 de l'isomère Anti) ; 6,61 (dd, J = 16 et 7 Hz : CH en 5 de l'isomère Syn) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 5H du Phényle et CONH de l'isomère Syn) ; 7,86 et 8,09 (2 s : respectivement CH en 20 de l'isomère Syn et CH en 20 de l'isomère Anti).

### Exemple 17

#### (16R)-16-Méthoxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

On place dans un ballon maintenu sous atmosphère d'azote, 10g de O-méthyloxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange 70 /30 des isomères Z et E), en solution dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol et 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Le mélange est refroidi à -70°C avant ajout de 10,3g de cyanoborohydrure de sodium. La température est laissée lentement remontée à environ 20°C et la réaction laissée sans agitation 48 heures. Un courant d'argon est passé pendant une heure dans la solution maintenue sous hotte aspirante, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite (2,7kPa) à 20°C et le résidu repris par 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase aqueuse est alcalinisée à pH 8 par addition de 30 cm<sup>3</sup> de NaOH concentrée et le mélange agité 30 minutes avant d'être transféré en ampoule à décanter. La phase organique est décantée puis lavée par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7kPa), à 20°C, pour donner une huile incolore qui est agitée dans l'éther diéthylique, le précipité obtenu est filtrée. On obtient ainsi 9,1 g d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie-flash (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 97-3 en volumes). On isole 1,88 g de (16R)-16-Méthoxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> sous forme d'une poudre blanche fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; de 1,60 à 2,00 (mt, 6H : CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,80 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,15 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,76 et 3,24 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 17) ; de 3,45 à 3,55 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,60 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,92 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,34 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,70 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,14 (mt, 1H : CONH) ; 6,18

(d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,51 (dd, J = 16 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,09 (s, 1H : CH en 20).

La O-méthyloxime (mélange 70 /30 des isomères Z et E) de la pristinamycine II<sub>B</sub> peut être préparée de la manière suivante :

5 On place dans un tricol 20 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 800 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre puis on ajoute 4,2 g de chlorhydrate de méthoxyamine. Après 21 heures d'agitation, la pyridine est évaporée sous pression réduite (2,7 kPa), à 40°C, puis le résidu obtenu repris par 500 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 1 litre d'eau distillée. La phase organique est décantée, lavée par deux fois 1 litre d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), à 40°C, pour donner un résidu qui est agité dans 300 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Le précipité est filtré, séché sous pression réduite (90 Pa) puis purifié par chromatographie-flash (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 95-5 en volumes). On obtient ainsi 16,9 g de O-méthyloxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange 70/30 des isomères Z et E) sous forme d'un solide blanc fondant vers 198-199°C (déc) et qui est utilisé tel quel pour les opérations suivantes.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 9H : CH<sub>3</sub> en 30 - CH<sub>3</sub> en 31 et CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,73 et 1,74 (2 s, 3H en totalité : respectivement CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère E et CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Z) ; de 1,75 à 2,35 (mt : CH<sub>2</sub> en 25 - CH<sub>2</sub> en 26 - CH en 29 et 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère E) ; 2,51 et 2,65 (2 dd, respectivement J = 17 et 6 Hz et J = 17 et 5 Hz : CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère Z) ; de 2,65 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,00 (dd, J = 13 et 6 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère E) ; 3,22 (d, J = 6 Hz : OH de l'isomère Z) ; de 3,30 à 3,45 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,58 et 3,68 (2 d, J = 15 Hz : CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère E) ; de 3,65 à 3,80 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; 3,62 et 4,04 (2 d, J = 16,5 Hz : CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Z) ; 3,92 et 3,94 (2 s, 3H en totalité : respectivement OCH<sub>3</sub> de l'isomère Z et OCH<sub>3</sub> de l'isomère E) ; de 3,95 à 4,20 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; de 4,35 à 4,55 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,60 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ; de 4,80 à 4,90 (mt : CH en 13 de l'isomère E et CH en 14 de l'isomère Z) ; 5,06 (mt : CH en 14 de l'isomère E) ; 5,57 (d, J = 9 Hz : CH en 13 de l'isomère Z) ; de 5,60 à 5,90 (mt, 2H : CH en 10 et CH en 6) ; 6,05 et 6,14 (2 d, J = 16 Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 11 de l'isomère E et CH en 11 de l'isomère Z) ; 6,28 (mt : CONH de l'isomère Z) ; 6,47 (d, J = 16 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 7,47 (mt : CONH de l'isomère E) ; 7,77 (s : CH en 20 de l'isomère E) ; 8,08 (s : CH en 20 de l'isomère Z).

Exemple 18(16R)-16-Ethoxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

En opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 1,53 g de O-éthyloxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange 50 /50 des isomères Z et E) en solution dans 45 cm<sup>3</sup> de méthanol , 15 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 1,67 g de cyanoborohydure de sodium et après 67 heures de réaction, on obtient 1,4 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie-flash (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 97/3 en volume) pour donner 360 mg de (16R)-16-Ethoxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub> sous forme d'un solide blanc fondant à 205°C.

10 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,96 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; de 1,60 à 2,00 (mt, 6H : CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,80 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,14 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,76 et 3,26 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 17) ; de 3,45 à 3,55 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,79 (q, J = 7 Hz, 2H : CH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 3,93 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,34 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,70 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, J = 16 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,13 (mt, 1H : CONH) ; 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,51 (dd, J = 16 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,08 (s, 1H : CH en 20).

15

20

La O-éthyloxime (mélange 70 /30 des isomères Z et E) de la pristinamycine II<sub>B</sub> peut être préparée en opérant comme à l'exemple 17 mais à partir de 12 g de pristinamycine II<sub>B</sub>, 2,44 g de chlorhydrate de O-éthyl hydroxylamine dans 400 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après extraction, et agitation dans l'éther diéthylique on obtient 11,28 g de O-éthyloxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange 70/30 des isomères Z et E), sous forme d'un solide jaune clair fondant vers 114°C (déc.) et qui est utilisé tel quel pour les opérations suivantes.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H du mélange 70/30 des deux isomères Z/E (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 9H : CH<sub>3</sub> en 30 - CH<sub>3</sub> en 31 et CH<sub>3</sub> en 32) ; de 1,25 à 1,35 (mt, 3H : CH<sub>3</sub> de l'Ethyle) ; 1,70 et 1,75 (2 s, 3H en totalité : respectivement CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère E et CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Z) ; de 1,75 à 2,35 (mt : CH<sub>2</sub> en 25 - CH<sub>2</sub> en 26 - CH en 29 et 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère E) ; 2,52 et 2,68 (2 dd, respectivement J = 16,5 et 6 Hz et J = 16,5 et 5 Hz : CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère Z) ; de

30

2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,02 (dd, J = 13 et 5 Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère E) ; 3,25 (d, J = 6 Hz : OH de l'isomère Z) ; de 3,30 à 3,45 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,61 et 3,72 (2 d, J = 15 Hz : CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère E) ; de 3,70 à 3,80 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; 3,63 et 4,07 (2 d, J = 16 Hz : CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Z) ; de 4,00 à 4,25 (mt, 3H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24 et OCH<sub>2</sub>) ; de 4,40 à 4,55 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,65 à 4,90 (mt : CH en 27 - CH en 3 et CH en 14 de l'isomère Z) ; 4,91 (d, J = 9 Hz : CH en 13 de l'isomère E) ; 5,08 (mt : CH en 14 de l'isomère E) ; 5,59 (d, J = 9 Hz : CH en 13 de l'isomère Z) ; de 5,65 à 5,80 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,79 et 5,85 (2 dd, respectivement J = 17 et 2 Hz et J = 17 et 1,5 Hz, 1H en totalité : CH en 6 de l'isomère Z et CH en 6 de l'isomère E) ; 6,06 et 6,15 (2 d, J = 16 Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 11 de l'isomère E et CH en 11 de l'isomère Z) ; 6,24 (mt : CONH de l'isomère Z) ; de 6,40 à 6,55 (mt, 1H : CH en 5) ; 7,43 (mt : CONH de l'isomère E) ; 7,79 (s : CH en 20 de l'isomère E) ; 8,09 (s : CH en 20 de l'isomère Z).

15    Exemple 19

(16R)-16-Allyloxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

En opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 1,46 g de O-allyloxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange des isomères Z/E 65/35), en solution dans 42 cm<sup>3</sup> de méthanol, 14 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 1,57 g de cyanoborohydrure de sodium et après 20 96 heures de réaction, on isole 1,3 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 97/3 en volumes) pour donner 0,31 g de (16R)-16-Allyloxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'un solide blanc fondant à 130°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 25 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; de 1,60 à 2,05 (mt, 6H : CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,80 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,14 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; 2,24 (s large, 1H : OH) ; de 2,70 à 2,85 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,77 et 3,27 (2 dd, respectivement J = 16 et 8 Hz et J = 16 et 4 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 17) ; de 3,45 à 3,55 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH<sub>2</sub> en 30 9) ; 3,92 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,25 (mt, 2H : CH<sub>2</sub>O) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,70 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,23 et 5,30 (2 dd, respectivement J = 10 et 1,5 Hz et J = 18 et 1,5 Hz, 1H chacun : =CH<sub>2</sub> de l'allyle) ; 5,34 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,60 (mf, 1H : NH) ; 5,70 (mt, 1H : CH en 10) ;



5,80 (dd,  $J = 16$  et  $2$  Hz, 1H : CH en 6) ; 5,95 (mt, 1H : CH de l'allyle) ; 6,12 (mt, 1H : CONH) ; 6,18 (d,  $J = 16$  Hz, 1H : CH en 11) ; 6,51 (dd,  $J = 16$  et  $5$  Hz, 1H : CH en 5) ; 8,09 (s, 1H : CH en 20).

5 La O-allyl oxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange 65/55 des isomères Z et E) peut être préparée en opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 5 g de pristinamycine II<sub>B</sub>, 1,14 g de chlorhydrate de O-allyl hydroxylamine dans 200 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après extraction, et agitation dans l'éther diéthylique, on obtient 4,2 g de O-allyloxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange 65/55 des isomères Z et E), sous forme d'un solide ocre fondant à 102-104°C et qui est utilisé tel quel pour les opérations suivantes.

10 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 9H : CH<sub>3</sub> en 30 - CH<sub>3</sub> en 31 et CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,73 et 1,74 (2 s, 3H en totalité : respectivement CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère E et CH<sub>3</sub> en 33 de l'isomère Z) ; de 1,75 à 2,35 (mt : CH<sub>2</sub> en 25 - CH<sub>2</sub> en 26 - CH en 29 et 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère E) ; 2,51 et 2,65 (2 dd, respectivement  $J = 17$  et  $6$  Hz et  $J = 17$  et  $5$  Hz : CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère Z) ; de 2,65 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,00 (dd,  $J = 13$  et  $6$  Hz : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 de l'isomère E) ; 3,22 (d,  $J = 6$  Hz : OH de l'isomère Z) ; de 3,30 à 3,45 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,58 et 3,68 (2 d,  $J = 15$  Hz : CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère E) ; de 3,65 à 3,80 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; 3,62 et 4,04 (2 d,  $J = 16,5$  Hz : CH<sub>2</sub> en 17 de l'isomère Z) ; 3,92 et 3,94 (2 s, 3H en totalité : respectivement OCH<sub>3</sub> de l'isomère Z et OCH<sub>3</sub> de l'isomère E) ; de 3,95 à 4,20 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; de 4,35 à 4,55 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,60 à 4,80 (mt, 2H : CH en 3 et CH en 27) ; de 4,80 à 4,90 (mt : CH en 13 de l'isomère E et CH en 14 de l'isomère Z) ; 5,06 (mt : CH en 14 de l'isomère E) ; 5,57 (d,  $J = 9$  Hz : CH en 13 de l'isomère Z) ; de 5,60 à 5,90 (mt, 2H : CH en 10 et CH en 6) ; 6,05 et 6,14 (2 d,  $J = 16$  Hz, 1H en totalité : respectivement CH en 11 de l'isomère E et CH en 11 de l'isomère Z) ; 6,28 (mt : CONH de l'isomère Z) ; 6,47 (d,  $J = 16$  et  $5$  Hz, 1H : CH en 5) ; 7,47 (mt : CONH de l'isomère E) ; 7,77 (s : CH en 20 de l'isomère E) ; 8,08 (s : CH en 20 de l'isomère Z).

#### Exemple 20

##### (16R)-16-Propyloxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

30 En opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 1,5 g de O-propyloxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange 50/50 des isomère Z et E), en solution dans 45 cm<sup>3</sup> de méthanol, 15 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 1,61 g de cyanoborohydrure de sodium et après 50 heures de réaction, on isole 1,4 g d'un solide blanc qui est purifié par

chromatographie flash (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 97/3 en volumes) pour donner 0,31 g de (16R)-16-Propyloxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'un solide blanc fondant à 135°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 9H : CH<sub>3</sub> en 30 - CH<sub>3</sub> en 31 et CH<sub>3</sub> du Propyle) ; 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; de 1,55 à 1,70 (mt, 3H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 et CH<sub>2</sub> central du Propyle) ; de 1,70 à 2,00 (mt, 5H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 1,80 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,14 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; de 2,20 à 2,35 (mf étalé, 1H : OH) ; de 2,70 à 2,80 (mt, 1H : CH en 4) ; 2,75 (dd, J = 16 et 8 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; 3,27 (dd, J = 16 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; de 3,40 à 3,55 (mt, 2H : CH en 16 et 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2H : OCH<sub>2</sub>) ; de 3,85 à 4,00 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; de 4,65 à 4,80 (mt, 3H : CH en 3 - CH en 14 et CH en 27) ; 5,36 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; de 5,40 à 5,60 (mf étalé, 1H : NH) ; 5,70 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,80 (dd, J = 16 et 1,5 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,14 (mt, 1H : CONH) ; 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,51 (dd, J = 16 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,08 (s, 1H : CH en 20).

La O-propyloxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange 85/15 des isomère Z et E) peut être préparée en opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 4 g de pristinamycine II<sub>B</sub>, de 2,6 g de chlorhydrate de O-propyl hydroxylamine dans 60 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après extraction, et séchage sous pression réduite (2,7 kPa), à 20°C, on obtient un solide qui est agité dans l'acétone-nitrile pour donner après filtration du précipité 2,75 g de O-propyloxime de la pristinamycine II<sub>B</sub> (mélange 85/15 des isomère Z et E), sous forme d'un solide blanc fondant à 130-132°C et qui est utilisé tel quel pour les opérations suivantes.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,10 (mt, 12H : CH<sub>3</sub> en 30 - CH<sub>3</sub> en 31 - CH<sub>3</sub> en 32 et CH<sub>3</sub> du Propyle) ; de 1,60 à 1,75 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> central du Propyle) ; 1,75 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; de 1,75 à 2,00 (mt, 4H : CH<sub>2</sub> en 25 - 1H du CH<sub>2</sub> en 26 et CH en 29) ; 2,15 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 26) ; 2,51 et 2,65 (2 dd, respectivement J = 17 et 6 Hz et J = 17,5 et 5 Hz, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 15) ; 2,74 (mt, 1H : CH en 4) ; 3,20 (d, J = 6 Hz, 1H : OH) ; 3,38 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 3,65 (d, J = 15 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; 3,74 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; de 3,95 à 4,10 (mt, 4H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24 - 1H du CH<sub>2</sub> en 17 et OCH<sub>2</sub>) ; 4,43 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 4,67 (dd, J = 10 et 3 Hz, 1H : CH en 27) ; 4,72 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 3) ; 4,83 (mt, 1H : CH en 14) ; 5,55 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,69 (mt,



1H : CH en 10) ; 5,78 (dd, J = 17 et 1,5 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,13 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,26 (mt, 1H : CONH) ; 6,46 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,07 (s, 1H : CH en 20).

### Exemple 21

#### 5 (16R)-16-Méthoxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>

Ce composé peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 3 g de O-méthyloxime de la pristinamycine II<sub>A</sub> (mélange 65/25 des isomère Z et E), en solution dans 90 cm<sup>3</sup> de méthanol, 30 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 3,4 g de cyanoborohydure de sodium et après une semaine de réaction à environ 20°C et une 10 semaine de réaction à 30-33°C. On obtient ainsi 3 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - MeOH 97/3 en volumes) pour donner 0,36 g de (16R)-16-Méthoxyamino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>, sous forme d'un solide blanc fondant à 150°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : de 0,90 à 1,05 (mt, 6H : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,59 (s large, 1H : OH) ; de 1,65 à 1,85 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> en 15) ; 1,73 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; 2,03 (mt, 1H : CH en 29) ; de 2,60 à 2,85 (mt, 2H : CH en 4 et 1H du CH<sub>2</sub> en 25) ; 2,64 (dd, J = 14 et 11 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; 2,85 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 25) ; 2,95 (mt, 1H : CH en 16) ; 3,20 (dd, J = 14 et 2,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; 3,60 (s, 3H : OCH<sub>3</sub>) ; 3,81 (d large, J = 18 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 4,22 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 24) ; de 4,30 à 4,55 (mt, 3H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 - 1H du CH<sub>2</sub> en 24 et CH en 14) ; 4,83 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 4,96 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,47 (s large, 1H : NH) ; 5,65 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,90 (d large J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,03 (d large, J = 17 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,14 (t, J = 3 Hz, 1H : CH en 26) ; 6,62 (dd, J = 17 et 7 Hz, 1H : CH en 5) ; 7,48 (mt, 1H : CONH) ; 7,87 (s, 1H : CH en 20).

La O-méthyloxime de la pristinamycine II<sub>A</sub> (mélange 65/35 des isomère Z et E) peut être obtenue en opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 8 g de pristinamycine II<sub>A</sub> et de 1,43 g de chlorhydrate de méthoxyamine dans 80 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après évaporation de la pyridine sous pression réduite (2,7 kPa), à 45°C, extraction, agitation du produit dans 300 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, filtration et lavage à l'éther diéthylique, on obtient, après séchage sous pression réduite (90 Pa), à 40°C, 7,51g de O-méthyloxime de la pristinamycine II<sub>A</sub> (mélange 65/35 des isomère Z et E), sous

forme d'un solide blanc fondant vers 204°C et utilisé tel quel dans les opérations suivantes.

Exemple 22

(16R)-16-(1-Pyrrolidinyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

5 En opérant comme à l'exemple 17, mais à partir de 3 g de pristinamycine II<sub>B</sub> en solution dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 9 g de sulfate de magnésium, de 1,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et de 1,4 g de chlorydrate de 1-aminopyrrolidine et après avoir ajouté après 18 heures d'agitation, 0,43 g de cyanoborohydure de sodium et 1,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, le mélange réactionnel est agité 4 heures et conduit après traitement à 3,5 g

10 d'une poudre jaune qui est purifiée par chromatographie-flash [éluant : dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (90-5-5 en volumes)]. On obtient ainsi un solide qui est agité dans de l'éther éthylique, séparé par filtration pour donner 0,56 g de (16R)-16-(1-Pyrrolidinyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>, sous forme d'une poudre beige fondant vers 130°C.

15 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,95 et 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, 3H chacun : CH<sub>3</sub> en 30 et CH<sub>3</sub> en 31) ; 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 32) ; 1,53 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15) ; de 1,70 à 2,20 (mt, 10H : 1H du CH<sub>2</sub> en 15 - CH<sub>2</sub> en 25 - CH<sub>2</sub> en 26 - CH en 29 et 2 CH<sub>2</sub> de Pyrrolidinyle) ; 1,83 (s, 3H : CH<sub>3</sub> en 33) ; de 2,70 à 2,90 (mt, 6H : CH en 4 - 1H du CH<sub>2</sub> en 17 et 2 CH<sub>2</sub>N de Pyrrolidinyle) ; 3,06 (dd, J = 16 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 17) ; de 3,40 à 3,50 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9 et CH en 16) ; 3,82 et 3,97 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 24) ; 4,37 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 9) ; 4,57 (mt, 1H : CH en 14) ; 4,73 (dd, J = 9 et 3 Hz, 1H : CH en 27) ; 4,77 (dd, J = 10 et 2 Hz, 1H : CH en 3) ; 5,41 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 13) ; 5,68 (mt, 1H : CH en 10) ; 5,78 (dd, J = 17 et 2 Hz, 1H : CH en 6) ; 6,01 (mt, 1H : CONH) ; 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H : CH en 11) ; 6,50 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : CH en 5) ; 8,10 (s, 1H : CH en 20).

Exemple 23

En opérant par analogie avec les exemples ci-dessus, on prépare également les produits suivants :

30 - (16R)-16-(Méthoxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>  
 - (16R)-16-(Méthoxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>



- (16R)-16-(Ethoxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>
- (16R)-16-(Ethoxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>
- (16R)-16-(Méthyl)(propoxyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>
- (16R)-16-(Méthyl)(propoxyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>
- 5 - (16R)-16-(Allyloxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>
- (16R)-16-(Allyloxy)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>
- (16R)-16-(Cyclopropyl)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>
- (16R)-16-(Cyclopropyl)(méthyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>
- (16R)-16-(Méthyl)(propyne-2-yl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>
- 10 - (16R)-16-(Méthyl)(propyne-2-yl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>A</sub>
- (16R)-16-(Méthyl)(1-pyrrolidinyl)amino-16-désoxopristinamycine II<sub>B</sub>

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de streptogramine selon l'invention, à l'état pur, associé à un dérivé de streptogramine du groupe B, le cas échéant sous forme de sel, et/ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention, généralement sous forme d'association est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters

organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

5 La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

10 Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

15 Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables où des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 µm, par exemple le dexiran, le mannitol ou le lactose.

20 En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de streptogramine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 1 et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour, par voie orale pour un adulte.

25 L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

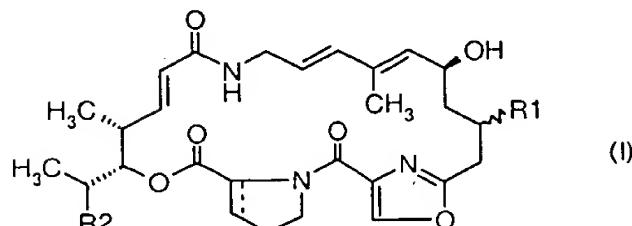
EXEMPLE

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 250 mg de produit actif, ayant la composition suivante:

-	(16R)-16-Diméthylamino-16-désoxopristinamycine II <sub>A</sub> .....	175 mg
5	- pristinamycine I <sub>B</sub> .....	75 mg
	- excipient : amidon, silice hydratée, dextrine, gélatine, stéarate de magnésium : qsp .....	500 mg

REVENDICATIONS

1 - Un dérivé du groupe A des streptogramines caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5

dans laquelle

R<sub>1</sub> est un radical -NR'R'' pour lequel R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R'' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou -OR''', R''' étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre,

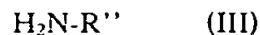
R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et

la liaison — représente une liaison simple ou une liaison double,

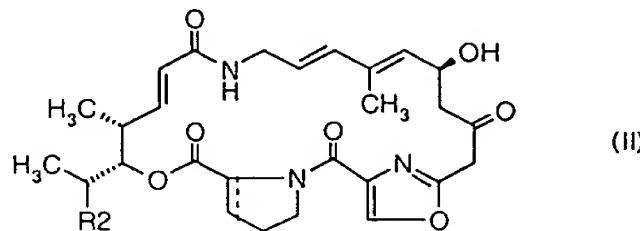
et dans laquelle sauf mention spéciale, les radicaux alcoyle sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 6 atomes de carbone, les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 4 atomes de carbone, et la chaîne ~~~ en position 16 signifie : lorsque R'' est autre que -OR''' ou -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, l'épimère R ou les mélanges des épimères R et S dans lesquels l'épimère R est majoritaire, et lorsque R'' est -OR''' ou -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, les épimères R et S et leurs mélanges

ainsi que ses sels.

2 - Procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir une amine de formule générale :



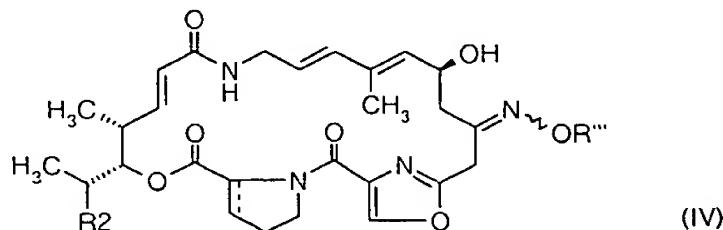
dans laquelle  $\text{R}''$  est défini comme ci-dessus, sur une composante de la pristinamycine naturelle de formule générale :



5 dans laquelle  $\text{R}_2$  est défini comme dans la revendication 1, puis fait agir un agent réducteur de l'énamine (ou de l'oxime) intermédiaire obtenue et, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine selon la revendication 1 pour lequel  $\text{R}'$  est un radical méthyle, effectue une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou d'un dérivé générant le formaldéhyde *in situ*, suivie de la réduction de l'énamine intermédiaire, et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel, et/ou sépare son épimère  $\text{R}$ .

10 15

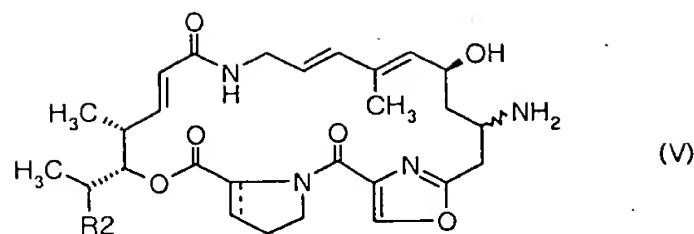
3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que pour préparer un dérivé de la streptogramine selon la revendication 1 pour lequel  $\text{R}''$  est un radical  $-\text{OR}'''$ , l'oxime intermédiaire de formule générale :



15

dans laquelle  $\text{R}_2$  et  $\text{R}'''$  sont définis comme dans la revendication 1, est isolée, puis transformée par réduction en un dérivé de streptogramine selon la revendication 1 pour lequel  $\text{R}'$  est un atome d'hydrogène, pouvant être éventuellement mis en œuvre dans l'opération subséquente d'amination-réductrice.

20 4 - Procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir la cétone correspondante au radical  $\text{R}''$  désiré, sur le dérivé aminé de formule générale :



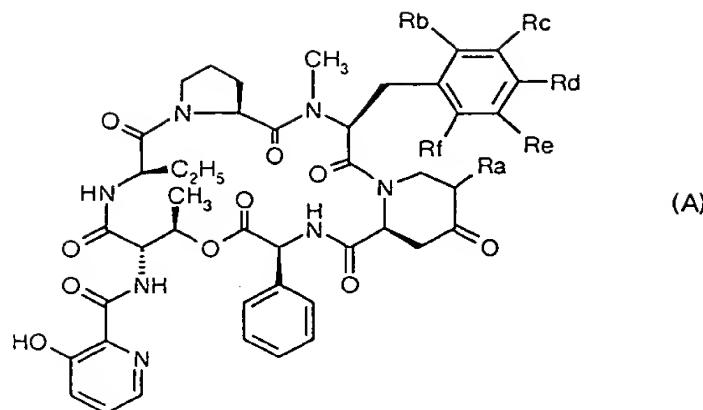
dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment, puis lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel R' est un radical méthyle, effectue une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou 5 d'un dérivé générant le formaldéhyde *in situ* et réduction de l'énamine intermédiaire, et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel, et/ou sépare son épimère R.

5 - Associations caractérisées en ce qu'elles comprennent un dérivé de streptogramine du groupe A selon la revendication 1, et un dérivé de streptogramine du groupe B.

10 6 - Associations selon la revendication 5, caractérisées en ce que le dérivé de streptogramine du groupe B est choisi parmi des composantes naturelles ou des composante d'hémisynthèse.

15 7 - Associations selon la revendication 5, caractérisées en ce que le dérivé de streptogramine du groupe B est choisi parmi la pristinamycine IA, la pristinamycine IB, la pristinamycine IC, la pristinamycine ID, la pristinamycine IE, la pristinamycine IF, la pristinamycine IG, la virginiamycine S1, S3 ou S4, la vernamycine B ou C ou l'étamycine.

20 8 - Associations selon la revendication 5, caractérisées en ce que le dérivé de streptogramine du groupe B est choisi parmi les dérivés de streptogramines de formule générale :



dans laquelle,

1. Rb, Rc, Re et Rf sont des atomes d'hydrogène, Rd est un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino, et Ra est un radical de structure -CH<sub>2</sub>R'a pour lequel R'a est pyrrolidinyl-3thio, pipéridyl-3(ou -4)thio pouvant être substitués par alcoyle, alcoylthio substitué par 1 ou 2 hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino (lui-même éventuellement substitué par mercapto ou dialcoylamino), ou substitué par 1 ou 2 cycles pipérazine éventuellement substitué, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2,-3 ou -4, ou pyrrolidinyle-2 ou -3 (pouvant être substitués par alcoyle), ou bien Ra est un radical de structure =CHR'a pour lequel R'a est pyrrolidinyl-3amino, pipéridyl-3(ou -4)amino, pyrrolidinyl-3oxy, pipéridyl-3(ou -4)oxy, pyrrolidinyl-3thio, pipéridyl-3(ou -4)thio pouvant être substitués par alcoyle, ou R'a est alcoylamino, alcoyloxy ou alcoylthio substitués par 1 ou 2 hydroxysulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino (lui-même éventuellement substitué par dialcoylamino), ou par trialcoylammonio, imidazolyl-4 ou -5, ou par 1 ou 2 cycles pipérazine éventuellement substitué, morpholino, thiomorpholino, pipéridino, pyrrolidinyle-1, pipéridyle-2,-3 ou -4, ou pyrrolidinyle-2 ou -3 (pouvant être substitués par alcoyle), ou
- 10 Ra est un radical quinuclidinyl-3(ou -4)thiométhyle ou bien
- 15 2. Ra est un atome d'hydrogène et
- 20 a) soit Rb, Re et Rf sont des atomes d'hydrogène, Rd est un radical -NHCH<sub>3</sub> ou -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et Rc est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle contenant 3 à 5 atomes de carbone [si Rd est -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],

b) soit Rb, Rd, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rc est un halogène, ou  
un radical aminomonoalkyle, aminodialkyle, alcoyloxy, trifluorométhyloxy,  
thioalcoyle, alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> ou trihalogénométhyle

c) soit Rb, Rc, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rd est un halogène, ou  
5 un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyléthylamino, alcoyloxy ou  
trifluorométhyloxy, thioalkyle, alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, aryle ou trihalogénométhyle

d) soit Rb, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rc est halogène ou un  
radical aminomonoalkyle ou aminodialkyle, alcoyloxy ou trifluorométhyloxy,  
thioalkyle, alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, et Rd est halogène ou un radical amino,  
10 aminomonoalkyle ou aminodialkyle, alcoyloxy ou trifluorométhyloxy, thioalkyle,  
alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou trihalogénométhyle,

e) soit Rc, Re et Rf représentent un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un  
radical méthyle.

9 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un  
15 dérivé de la streptogramine selon la revendication 1, éventuellement en association  
avec un dérivé du groupe B des streptogramine, et/ou éventuellement en association  
avec tout diluant ou adjuvant compatible et pharmaceutiquement acceptable.

ORIGINAL

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW,  
GARRETT & DUNNER, L.L.P.  
1300 I Street, N.W.  
Washington, D.C. 20005  
202/408-4000

SERIAL NO: \_\_\_\_\_

DOCKET NO: 03806, 04604